

# Henoch-Schönlein Purpura 신염에서 Interleukin 1 Receptor Antagonist(IL-1ra) 유전자 다형성

인제대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실\*

황필경 · 이정녀\* · 정우영

= Abstract =

## Interleukin 1 Receptor Antagonist(IL-1ra) Gene Polymorphism in Children with Henoch-Schönlein Purpura Nephritis

Phil Kyung Hwang, M.D., Jeong Nye Lee, M.D.\* and Woo Yeong Chung, M.D.

*Departments of Pediatrics, Laboratory Medicine\*,  
Inje University, College of Medicine, Busan Paik Hospital, Busan, Korea*

**Purpose :** Interleukin 1 receptor antagonist(IL-1ra) is an endogenous antiinflammatory agent that binds to IL-1 receptor and thus competitively inhibits the binding of IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . Allele 2 in association with various autoimmune diseases has been reported. In order to evaluate the influence of IL-1ra gene VNTR polymorphism on the susceptibility to HSP and its possible association with disease severity, manifested by severe renal involvement and renal sequelae, we studied the incidence of carriage rate and allele frequency of the 2 repeats of IL-1ra allele 2(IL1RN\*2) of the IL-1ra gene in children with HSP with and without renal involvement.

**Methods :** The IL-1ra gene polymorphisms were determined in children with HSP with(n=40) or without nephritis(n=34) who had been diagnosed at Busan Paik Hospital and the control groups(n=163). Gene polymorphism was identified by PCR amplification of the genomic DNA.

**Results :** The allelic frequency and carriage rate of IL1RN\*1 were found most frequently in patients with HSP and in controls. The allelic frequency of IL1RN\*2 was higher in patients with HSP compared to that of controls(4.7% vs. 2.5%,  $P=0.794$ ). The carriage rate of IL1RN\*2 was higher in patients with HSP compared to that of controls(8.1% vs. 6.8%,  $P=0.916$ ). The allelic frequency of IL1RN\*2 was higher in patients with HSP nephritis compared to that of HSP(6.3% vs.2.9%,  $P=0.356$ ). The carriage rate of IL1RN\*2 was higher in patients with HSP nephritis compared to that of HSP(10.0% vs. 5.9%,  $P=0.523$ ). Among 13 patients with heavy proteinuria(>1.0 g), 11 had IL1RN\*1, 1 had IL1RN\*2 and the others had IL1RN\*4. At the time of last follow up 4 patients had sustained proteinuria and their genotype was IL1RN\*1.

**Conclusion :** The allelic frequency and carriage rate of IL1RN\*1 were found most frequently in patients with HSP and in controls. Our study suggests that the carriage rate and allele frequency of the 2-repeats of IL-1ra allele 2(IL1RN\*2) of the IL-1ra gene may not be asso-

접수 : 2005년 8월 16일, 승인 : 2005년 9월 21일

책임저자 : 정우영, 부산광역시 진구 개금동 633-165, 인제의대 부산백병원 소아과

Tel : 051)890-6290 Fax : 051)895-7785 E-mail : chungwy@chollian.net

ciated with susceptibility and severity of renal involvement in children with HSP. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:175-182)

**Key Words** : Henoch-Schönlein purpura, IL-1ra gene polymorphism, IL1RN\*2, Allele frequency, Carriage rate

## 서 론

Henoch-Schönlein Purpura(HSP)는 소아 연령에서 전신성 혈관염을 야기시키는 질환중 가장 높은 빈도를 차지하며 주로 피부, 위장관, 관절 및 신장 등을 침범한다. 이 질환은 특징적인 임상적 소견의 발생 양상과 진행 경과에 있어서 개인에 따른 이질성(heterogeneity)이 존재함으로써, 일단의 유전적 요인이 병태생리에 관여할 것이라고 간주되어왔다[1].

Interleukin 1 receptor antagonist(IL-1ra)는 항염증반응을 가지고 있는 인자로서 IL-1 수용체와 결합하여, IL-1 $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 의 결합을 경쟁적으로 억제시킴으로써, IL-1에 의해 매개되는 다양한 질환에서 중요한 내인성 조절인자로 작용한다[2]. IL-1ra의 유전자는 2번 염색체 장완의 q14-q21 부위에 위치한다[3]. Tarlow 등[4]은 이 유전자의 intron 2 부위에 86 bp 크기를 가지는 tandem repeat에 의한 유전자 다형성이 존재하며, repeat 숫자에 의한 5가지 형의 allele이 있다고 보고하였다. 이중에서도 repeat 숫자가 각각 4개, 2개가 있는 allele 1형과 2형의 빈도가 가장 높으며, 다양한 자가면역질환에서는 allele 2형의 빈도가 정상 인구군에 비해 유의하게 높다는 사실을 보고하였다[5, 6]. Liu 등[7]은 2 repeat에 의한 IL-1ra allele 2형(IL1RN\*2)의 carriage rate가 HSP 신염군에서 정상 대조군과 IgA 신병증 환자에 비해 유의하게 높았다고 주장하였다. 그러나 Amoli 등[8]은 HSP 환자군과 대조군 사이에는 IL1RN\*2의 carriage rate에는 아무런 차이점이 없다고 보고하였다. 반면 신증후군이나 신기능 저하 등을 나타내었던 중증 이상의 신장 침범 환자군에서 IL1RN\*2의 빈도가

높다는 사실을 근거로, allele 2형은 HSP의 발병보다는 중증 이상의 경과를 보이는 신장 침범과 연관이 있다고 주장하였다. 이에 저자들은 HSP 환자들을 대상으로 IL-1ra 유전자의 variable number tandem repeats(VNTR) 다형성을 조사하여 정상 대조군과 비교하였으며, 신장 침범 여부 및 중증의 경과에 IL1RN\*2가 어떤 영향을 미치는지를 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1998년 1월부터 2002년 12월까지 부산백병원 소아과를 방문하여 Henoch-Schönlein purpura로 진단된 74명의 환자와 성장클리닉을 방문하였던 정상 대조군 163명을 대상으로 하였다. HSP 환자들 중 요검사에서 신장 침범이 확인된 환자는 40명이었다. 이들의 평균 연령은  $8.5 \pm 2.9$ 세였으며, 성별은 남자 19명, 여자 21명이었다(Table 1). 신장 침범이 확인된 환자는 혈액검사, 신

**Table 1.** Clinical Characteristics of the Patients and Control

	HSPN	HSP	Control
Number of patients	40	34	163
Age(yr)			
Mean $\pm$ SD	$8.5 \pm 2.9$	$8.7 \pm 2.8$	$8.9 \pm 2.7$
Range	5.0-15.4	5.2-15.6	5.8-15.9
Sex			
M : F	19 : 21	19 : 15	88 : 75
Renal involvement			
None	0	34	163
Hematuria	40	0	0
Proteinuria	21	0	0

Abbreviations : HSPN, Henoch-Schönlein purpura nephritis; HSP, Henoch-Schönlein purpura; SD, standard deviation

기능 검사, 일반 소변검사를 실시하였고, 24시간 채집뇨를 이용한 총단백량과 사구체 여과율을 측정하였다. 평균 24개월 동안 추적관찰 하였으며, 추적 관찰시 위의 검사를 반복하여 실시하였고, 경과 중 고혈압의 발생여부도 조사하였다. 정상 대조군은 모두에서 신장질환, 고혈압 및 자가 면역성 질환의 가족력을 부정하였으며, 특별한 이상소견을 인지할 수 없었다.

## 2. 방법

EDTA 처리된 전혈에서 상분화된 DNA 추출 키트(QIAamp<sup>®</sup> DNA Blood Mini kit, Quiagen, USA)를 사용하여 DNA를 추출하였다. IL-1ra 유전자형은 Tarlow 등[4]의 방법을 따랐다. PCR에서 사용된 시발체는 한국 바이오니아에 주문 제작하였다. Sense primer는 5'-GCCCTGC-AGGTGTCTGCAGCATGT-3'이고, antisense primer는 5'GCATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC-3'이다. PCR 반응물은 5  $\mu$ L의 DNA, 10x 반응완충액(Promega사, Medison, USA), 200 mM dNTPs(Promega, Medison, USA), 각각 1 mM의 시발체, 1.25 U의 Taq DNA polymerase (Promega, Medison, USA)로 구성되었으며 증류수를 첨가하여 최종 반응량은 50  $\mu$ L였다. PCR 반응 기기는 Geneamp 9600 System(Perkin Elmer, Norwalk, USA)이며, 반응 조건은 95 $^{\circ}$ C, 2분간 반응시킨 다음, 95 $^{\circ}$ C, 45초, 57 $^{\circ}$ C, 45초, 72 $^{\circ}$ C, 45초씩 40회 반응시키고 72 $^{\circ}$ C, 5분간 연장하였다. 2% agarose gel를 이용하여 PCR 생성물 10  $\mu$ L에 loading dye 2  $\mu$ L를 첨가하여 100 volt에서 30분간 전기영동하여 사진을 촬영하였다. DNA ladder(Promega사, Medison, USA)를 사용하여 PCR 산물의 크기를 확인하였고, 유전자 다형성은 86 bp의 2, 3, 4, 5번의 반복횟수에 따라 각각 240 bp, 325 bp, 410 bp 또는 500 bp 크기의 밴드를 확인하여 결정하였다(Fig. 1).

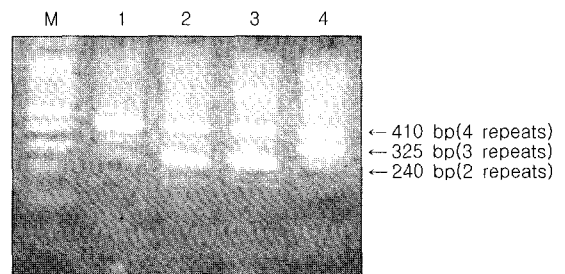
Allele의 빈도는 특정한 allele의 수를 전체 allele의 수로 나누어서 계산하였으며, carriage

rate는 특정한 allele을 하나라도 가진 사람의 수를 전체 사람의 수로 나누어서 계산하였다. 각 군 간의 통계적 유의성의 검증은  $\chi^2$  검사를 이용하였으며, Odds 비와 95% 신뢰구간도 측정하였다.  $P<0.05$ 를 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. IL-1ra 유전자 다형성의 allele 빈도와 carriage rate

HSP 환자군과 정상 대조군에서의 IL-1ra 유전자 다형성의 allele 빈도와 carriage rate는 Table 2와 같다. 각 군에서 homozygotes와 heterozygotes의 균형은 Hardy-Weinberg expectations에 의해 확인하였으며, 성별에도 차이가 없었다. IL1RN\*1의 allele 빈도가 각각 93.9%, 93.2%로 가장 높았으며, carriage rate도 각각 98.6%, 97.9%로 가장 높았다. IL1RN\*2의 allele 빈도는 HSP 군에서 4.7%로 대조군의 2.5%에 비해 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.794$ ). Carriage rate도 HSP군에서 8.1%로 대조군의 6.8%에 비해 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.916$ ). IL1RN\*5는 HSP군과 정상 대조군 모두에서 한 레도 관찰되지 않았다.



**Fig. 1.** Electrophoresis of the PCR product of the IL-1ra gene. Lane 1 four repeat(410 bp) homozygote. Lane 2, 3 heterozygotes of four repeat and two repeat(240 bp). Lane 4 heterozygote of four repeat and three repeat(325 bp).

**Table 2.** Allele Frequency and Carriage Rate of IL-1ra Alleles in Children with HSP and Control

	Alleles frequency, %		OR (95% CI)	P value	Carriage rate, %		OR (95% CI)	P value
	HSP (n=74)	Control (n=163)			HSP (n=74)	Control (n=43)		
IL1RN*1	93.9	93.2	0.998(0.334-2.984)	0.781	98.6	97.9	1.836(0.201-16.720)	0.952
IL1RN*2	4.7	2.5	1.679(0.366-7.701)	0.794	8.1	6.8	1.219(0.433-3.432)	0.916
IL1RN*3	0.7	1.3	1.102(0.098-12.356)	0.584	1.4	2.4	0.730(0.074-7.143)	0.784
IL1RN*4	0.7	3.5	0.432(0.049-3.772)	0.739	0.0	7.0	-	-
IL1RN*5	0.0	0.0	-	-	0.0	0.0	-	-

Abbreviations : HSP, Henoch-Schönlein purpura; HSPN, Henoch-Schönlein purpura nephritis; OR, odds ratios; CI, confidence interval

**Table 3.** Allele Frequency and Carriage Rate of IL-1ra Alleles in Children with HSP with or Without Renal Manifestation

	Alleles frequency, %		OR (95% CI)	P value	Carriage rate, %		OR (95% CI)	P value
	HSPN (n=40)	HSP (n=34)			HSPN (n=40)	HSP (n=34)		
IL1RN*1	91.3	97.1	0.316(0.063-1.575)	0.160	97.5	100.0	0.000(0.000-3.004)	0.911
IL1RN*2	6.3	2.9	2.200(0.413-11.718)	0.356	10.0	5.9	1.777(0.305-10.354)	0.523
IL1RN*3	1.2	0.0	-	-	2.5	0.0	-	-
IL1RN*4	1.2	0.0	-	-	2.5	0.0	-	-
IL1RN*5	0.0	0.0	-	-	0.0	0.0	-	-

Abbreviations : HSP, Henoch-Schönlein purpura; HSPN, Henoch-Schönlein purpura nephritis; OR, odds ratios; CI, confidence interval

## 2. 신장 침범여부에 따른 IL-1ra 유전자 다형성의 차이

HSP군을 신장의 침범 여부에 따라 두 군으로 나누어 비교하였다. 74명의 HSP 환자 중 신장 침범이 확인된 경우는 40명이었다. Table 3에서 보는 바와 같이 IL1RN\*2의 allele 빈도는 신장 침범군에서 6.3%로 비침범군의 2.9%에 비해 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.356$ ). Carriage rate는 신장 침범군에서 10.0%, 비침범군에서 5.9%였으며, 양군 사이에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다( $P=0.523$ ).

## 3. HSP 신염군에서 IL-1ra 유전자 다형성

HSP 신염환자 40명 중에서 단백뇨가 관찰되었던 경우는 21명이었는데, 24시간 채집뇨에서 측정된 총단백량이 1,000 mg 이상이었던 경우가

13명이었다. 이들의 allele형은 IL1RN\*1이 11명이었으며, IL1RN\*2와 IL1RN\*4형이 각각 1명씩 있었다. 그리고 마지막 추적관찰 시점까지 단백뇨가 지속되었던 환자는 4명 있었는데 이들은 모두 IL1RN\*1형이었다.

## 고 찰

Interleukin 1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ )와 interleukin 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )는 항염증 면역 반응을 유도하는 주된 물질 중의 하나이다. 이들 모두는 다양한 세포의 표면에 있는 IL-1 수용체와 결합하여 일련의 면역 반응을 활성화시키게 된다. IL-1ra도 같은 IL-1 수용체와 결합하는데, signal transduction을 활성화 시키지는 않는다. 그러므로 IL-1ra는 IL-1 bioactivity의 경쟁적 억제자로 활동한다. 그러므로 염증이 야기된 부위에서의 IL-1ra와

IL-1의 상대적 농도의 분포는 항염증 반응이 개시되어 지속되는지 혹은 종결되게 되는지를 결정하게 된다. 전형적인 경우에서는 염증성 경과 후반부에 IL-1ra의 농도가 증가하며 이로 인해 급성 염증은 종결되어 만성화하거나 정상세포를 손상시키지 않게 된다. 많은 연구의 결과들은 IL-1ra가 IL-1 활성을 억제시키거나 혹은 IL-1 유전자 발현을 upregulation 한다고 보고하였다[9]. Receptor antagonist(IL-1ra)를 coding하는 유전자도 다형성이 존재하며 많은 연구자들에 의해 집중적으로 주목을 받아왔다. 이 유전자는 2번 염색체 상에 위치하며 IL-1 $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 를 coding하는 유전자와 근접해 있다[1, 3]. IL-1ra 유전자의 두 번째 intron 부위에는 86 base pair의 크기를 가지는 tandem repeat 염기서열이 존재한다. 반복되는 횟수는 개인에 따라 2개부터 6개로 다양한 양상을 보인다[4]. 인종과 지리적 분포에 따라 개개의 allele는 차이가 있지만 일반적으로 4개의 반복을 가지는 allele 1형(IL1RN\*1)이 가장 높은 빈도를 보이며, 다음으로 2개의 반복을 가지는 allele 2형(IL1RN\*2)이 뒤를 잇는다. 나머지 allele인 3개, 5개, 6개의 반복을 가지는 IL1RN\*3 IL1RN\*4 IL1RN\*5는 대부분 1% 이하의 빈도를 보인다. 지금까지 발표된 연구결과들은 정상인의 대부분은 IL1RN\*1 homozygotes이거나 IL1RN\*1/IL1RN\*2 heterozygotes이다. IL1RN\*2 homozygotes는 대개 10% 이하를 차지한다[10, 11]. 일부 연구에서 IL1RN\*2 homozygotes를 지닌 경우는 다른 형을 가진 경우에 비해 IL-1ra 농도가 높으며, IL-1 $\beta$ 도 증가된다고 보고하였다[12]. 이런 결과로 IL-1ra/IL-1 $\beta$ 의 비가 낮아지면 면역반응이 증가하고 길어지게 된다[13]. IL-1ra는 건강한 개인의 혈청에 정상적으로 존재하며, 사소한 비병리적인 자극에 대해 항염증반응이 활성화되는 것을 방지한다. 이를 근거로해서 류마티스양 관절염, 염증성 장질환과 같은 만성질환의 중증성 진행성 경과를 완화시키기 위해 IL-1ra의 치료약제로서의 가능성

에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[14].

IgA 신병증은 다른 장기의 침범이 없으나, HSP 신염은 전신성 혈관염이 합병되어 있을 뿐 이들 두 질병은 동일한 면역병리소견과 같은 면역 기전으로 생각하고 있어 동일 질환의 다른 임상적 소견을 나타내는 질병으로 간주되어 왔다. IgA 신병증의 발생과 진행성 경과에 미치는 IL1RN\*2 allele의 영향에 대해서는 일치되지 않는 연구결과가 보고되어 있다. Watanabe 등[15]은 IgA 신병증 환자를 대상으로 한 연구에서 IL-1ra 다형성은 IgA 신병증의 발생과는 무관하지만, 심한 단백뇨, 신부전 그리고 조직학적 검사상 매산지움 증식의 정도가 심했던 환자군에서 상대적으로 IL1RN\*2 allele 빈도와 carriage rate가 유의하게 높았다고 보고하였다. 그러나 Shu 등[16]은 IL-1ra 유전자 다형성이 IgA 신병증의 발생에 관여하며, IL1RN\*2 allele가 중증의 경과에도 관여한다고 주장하였다. Syrjanen 등[17]은 IL1RN\*2 allele가 IgA 신병증의 발생에는 영향을 미치지 않지만 신장 질환의 경과에 따른 예후와는 무관하다고 보고하였다. 김 등[18]은 소아 신증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 IL1RN\*2 allele는 신증후군의 발생에는 영향을 미치지 않지만 신증후군의 진행성 경과와는 무관함을 보고하였다. Liu 등[7]은 HSP 신염 환자군에서 IgA 환자군과 대조군에 비해 IL1RN\*2 allele 빈도와 carriage rate가 유의하게 높았음을 보고하였다. 그러나 IgA 환자군을 나타내는 증상에 따라 재분류하여, 육안적 혈뇨를 동반한 IgA 환자군과 비교하였을 때는 IL1RN\*2 allele 빈도와 carriage rate가 양군 사이에 차이가 없었다고 하였다. 이를 근거로 HSP 신염과 IgA 신병증의 일부 증상군 사이에는 공통적인 유전적인 병태생리 기전을 가지고 있다고 주장하였다. Amoli 등[8]은 HSP 환자군과 대조군 사이에는 IL1RN\*2의 carriage rate에는 아무런 차이점이 없다고 보고하였다. 반면 신증후군이나 신기능 저하 등을 나타내었던 중증 이상의 신장 침범 환자군에서 IL1RN\*2의 빈도가

높다는 사실을 근거로, allele 2형은 HSP의 발병보다는 중증 이상의 경과를 보이는 신장 침범과 연관이 있다고 주장하였다. 이 등[19]은 2형 당뇨병으로 인한 신장질환 환자를 대상으로 한 연구에서 IL1RN\*2의 allele 빈도와 carriage rate가 신부전으로 진행된 환자군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높음을 관찰하였고, IL1RN\*2가 진행성 신장질환에 관여한다고 주장하였다. 그러나 Benson 등[20]은 IL-1ra allele 형과 2형 당뇨병의 발병 및 신부전으로의 진행성 경과와는 무관하다고 보고하였다. 본 연구에서는 HSP 환자군에서 정상 대조군과 비교하였을 때, IL1RN\*2의 allele 빈도는 HSP 군에서 4.7%로 대조군의 2.5%에 비해 높았으며, carriage rate도 HSP군에서 8.1%로 대조군의 6.8%에 비해 높았으나, 모두에서 통계적으로 유의하지는 않았다( $P=0.794$ ,  $P=0.916$ ). 그리고 IL1RN\*2 allele 빈도와 carriage rate는 신장 침범의 정도와도 무관하였다.

앞서서 언급한 바와 같이 IL-1ra 유전자 다형성이 특정 질환의 발생과 진행성 경과와 연관이 있는지에 대해서는 일치되지 않은 보고들이 있다. 이런 결과들은 연구에 참여한 대상 집단들의 인종, 지역적 분포, 성별 그리고 homozygotes와 heterozygotes 균형의 비와 같은 많은 변수들과 무관하지 않을 것으로 사료된다. 또한 연구 대상의 숫자가 통계적 오차의 범위를 극복할 만큼 많은 수를 대상으로 했는지도 변수로 작용할 수 있다. 본 연구에서는 HSP의 발생과 HSPN의 진행성 경과에 IL1RN\*2 allele 빈도와 carriage rate가 미치는 영향에 대해 유의한 연관성을 발견하지 못하였다. 그러나 본 연구에서의 제한성은 연구대상의 범위와 모집단의 수가 충분하지 못해 명확한 결론을 내리기에는 한계가 있다. 이를 극복하기 위해서는 보다 큰 집단을 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 한글 요약

**목적 :** IL-1ra는 항염증반응을 가지고 있는 인자로서 IL-1 수용체와 결합하여, IL-1 $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 의 결합을 경쟁적으로 억제시킴으로써, IL-1에 의해 매개되는 다양한 질환에서 중요한 내인성 조절인자로 작용한다. 이 유전자의 intron 2 부위에 86 bp 크기를 가지는 tandem repeat에 의한 유전자 다형성이 존재하는데, 다양한 자가면역질환에서는 allele 2형의 빈도가 정상 인구군에 비해 유의하게 높다는 사실이 밝혀져 있다. 이에 저자들은 Henoch-Schönlein Purpura 환자들을 대상으로 IL-1ra 유전자의 variable number tandem repeats(VNTR) 다형성을 검사하여 정상 대조군과 비교하였으며, 신장 침범 여부 및 중증의 경과에 IL1RN\*2가 어떤 영향을 미치는지를 조사하였다.

**방법 :** 1998년 1월부터 2002년 12월까지 부산 백병원 소아과를 방문하여 Henoch-Schönlein purpura로 진단된 74명의 환자와 정상 대조군 43명을 대상으로 하였다. EDTA 처리된 전혈에서 상용화된 DNA 추출키트(QIAamp<sup>®</sup> DNA Blood Mini kit, Quiagen, USA)를 사용하여 DNA를 추출하였다. IL-1ra 유전자 다형성(polymorphism)은 86 bp의 2, 3, 4, 5번의 반복횟수에 따라 각각 240 bp, 325 bp, 410 bp 또는 500 bp 크기의 밴드를 확인하여 결정하였다.

**결과 :** HSP 환자군과 정상 대조군 모두에서 IL1RN\*1의 allele 빈도가 각각 93.9%, 93.2%로 가장 높았으며, carriage rate도 각각 98.6%, 97.9%로 가장 높았다. IL1RN\*2의 allele 빈도는 HSP 군에서 4.7%로 대조군의 2.5%에 비해 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.794$ ). Carriage rate도 HSP군에서 8.1%로 대조군의 6.8%에 비해 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.916$ ). IL1RN\*2의 allele 빈도는 신장 침범군에서 6.3%로 비침범군의 2.9%에 비해 높

게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.356$ ). Carriage rate는 신장 침범군에서 10.0%, 비침범군에서 5.9%였으며, 양군 사이에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다( $P=0.523$ ). 24시간 채집뇨에서 측정된 총단백량이 1,000 mg 이상이었던 경우가 13명이었는데, 이들의 allele형은 IL1RN\*1이 11명이었으며, IL1RN\*2와 IL1RN\*4형이 각각 1명씩 있었다. 마지막 추적관찰 시점까지 단백뇨가 지속되었던 환자는 4명이었으며 이들은 모두 IL1RN\*1형이었다.

**결론**: HSP 환자군과 정상 대조군 모두에서 IL1RN\*1의 allele 빈도와 carriage rate가 가장 높았다. IL1RN\*2 allele 빈도와 carriage rate는 HSP 환자군에서 대조군과 비교하여 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 또한 HSP 환자군에서도 IL1RN\*2 allele 빈도와 carriage rate는 신장 침범의 정도와도 유의한 관련성이 발견되지 않았다.

### 참 고 문 헌

- 1) Dinarello CA, Wolff SM. The role of IL-1 in disease. *N Engl J Med* 1993;328:106-13.
- 2) Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin I family. *J Clin Invest* 1991;88:1445-51.
- 3) Steinkasserer A, Spurr NK, Cox S, Jeggo P, Sim RB. The human IL-1 receptor antagonist gene(IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1 alpha and IL-1 beta loci. *Genomics* 1992;13:654-7.
- 4) Tarlow J, Blackemore AI, Lennard A, Solari R, Highes HN, Steinkasserer A, et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet* 1993;91:403-4.
- 5) McGarry F, Neilly J, Anderson N, Sturrock R, Field M. A polymorphism within the interleukin 1 receptor antagonist(IL-1ra) gene is associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2001;40:1359-64.
- 6) Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, Di Giovine FS, McDowell TL, Wilson AG, et al. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology* 1994;106:637-42.
- 7) Liu ZH, Cheng ZH, Yu YS, Tang Z, Li LS. Interleukin-1 receptor antagonist allele: Is it a genetic link between Henoch-Schonlein nephritis and IgA nephropathy. *Kidney Int* 1997;51:1938-42.
- 8) Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrua C, Ollier WER, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2002;29:1404-7.
- 9) Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease. *CID* 2002;34:204-9.
- 10) Rider LG, Artlett CM, Foster CB, Ahmed A, Neeman T, Chanock SJ, et al. Polymorphisms in the IL-1 receptor antagonist gene VNTR are possible risk factors for juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Immunol* 2000;121:47-52.
- 11) Mwantembe O, Gaillard MC, Barkhuizen M, Pillay V, Berry SD, Dewar JB, et al. Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients with inflammatory bowel disease and in control individuals. *Immunogenetics* 2002;52:249-54.
- 12) Santtila S, Savinainen K, Hurmer M. Presence of the IL-1ra allele 2(IL-1RN\*2) is associated with enhanced IL-1 production in vitro. *Scan J Immunol* 1998;47:195-8.
- 13) Hurme M, Santilla S, IL-1 receptor antagonist plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 genes. *Eur J Immunol* 1998;28:2598-602.
- 14) Gabay C, Arend WP. Treatment of rheumatoid arthritis with IL-1 inhibitors. *Springer Semin Immunopathol* 1998;20:229-46.
- 15) Watanabe M, Iwano M, Akai Y, Kurioka H,

- Nishitani Y, Harada K, et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism with IgA nephropathy. *Nephron* 2002;91:744-6.
- 16) Shu KH, Lee SH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD. Impact of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism on IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:783-9.
- 17) Syrjanen J, Hurme M, Lehtimäki T, Mustonen J, Pasternack A. Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:1079-85.
- 18) Kim SD, Park JM, Kim IS, Choi KD, Lee BC, Lee SH, et al. Association of IL-1 $\beta$ , IL-1ra, and TNF- $\alpha$  gene polymorphism in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:295-9.
- 19) Lee SH, Ihm CG, Sohn SD, Lee TW, Kim MJ, Koh G, et al. Polymorphisms in interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 receptor antagonist genes are associated with kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 2004;24:410-4.
- 20) Bensen JT, Langefeld CD, Hawkins GA, Green LE, Mychaleckyj JC, Brewer CS, et al. Nucleotide variation, haplotype structure, and association with end-stage renal disease of the human interleukin-1 gene cluster. *Genomics* 2003;82:194-217.